

## 総説

# 重粒子線の生物効果と放射線治療への応用

前 澤 博

徳島大学医学部保健学科放射線技術科学専攻

(平成14年5月10日受付)

(平成14年5月23日受理)

## はじめに

X線や $\gamma$ 線は疾病の診断や治療に広く用いられている。最近、X線や $\gamma$ 線と異なる性質をもった重粒子(重イオン)線の医療応用が我が国でも開始され、重粒子線治療の臨床試験が進められている。重粒子線は物理的性質および生物学的作用においてX線、 $\gamma$ 線とは大きく異なる特徴、利点をもち、上手く制御された使用方法であればその利点を生かし有効な診断、治療のツールとなりうる。

本稿では、最近明らかにされてきた重粒子線の持つ生物作用の特徴を紹介し、重粒子線治療の臨床試験の現状について触れる。

## 1. 重粒子線の特徴

### 1) 物理的性質

本稿では、重粒子線を次のように定義する。重粒子線とはヘリウム(He)(原子番号 $Z=2$ )元素以上の原子番号の元素(例えば炭素、ネオンなど)の正(+ )イオンをもつ粒子をいう。水素(H)( $Z=1$ )のイオンは陽子線として区別する。

重粒子線はそのエネルギーに応じた体内飛程(皮膚面から体深部への重粒子線の到達深さ)(ブラッグピーク, Bragg peak)をもち、X線、 $\gamma$ 線に比べて深部線量分布に優れている(図1実線)。ブラッグピークの線量に比べ、体表面での線量は20%程度である。ブラッグピークを体内の腫瘍の位置に合わせることによって、重粒子線ではX線に比べ、腫瘍に十分な線量を与え、他方、皮膚から腫瘍までの間に存在する正常組織への線量を減少でき、また腫瘍の後方に位置する組織は照射を免れうる。そのため、副鼻腔腫瘍、上咽頭腫瘍の脳、脊髄、眼球近傍への浸潤があるような場合、あるいは眼球メラノーマ

など、手術の難しい、また高度の線量限局性を要求される症例に重粒子線治療の適応が考えられている<sup>1)</sup>。

重粒子線のもう一つの大切な性質は、ブラッグピークにおける局所的な大きな線量である。放射線が細胞、組織を通過するとき、その進行方向の $1\mu\text{m}$ あたりに与えるエネルギー量(線エネルギー付与, LET (Linear Energy Transfer), 単位は $\text{keV}/\mu\text{m}$ )がX線や $\gamma$ 線では $0.2\sim 2\text{keV}/\mu\text{m}$ であるのに対し、重粒子線のブラッグピークでは100倍以上高く、 $100\sim 300\text{keV}/\mu\text{m}$ になる(このため重粒子線は高LET放射線, X,  $\gamma$ 線は低LET放射線とよばれる)。X線、 $\gamma$ 線のLETは体内のどこでも一定で、小さい値であるが(図1), 炭素線のLET

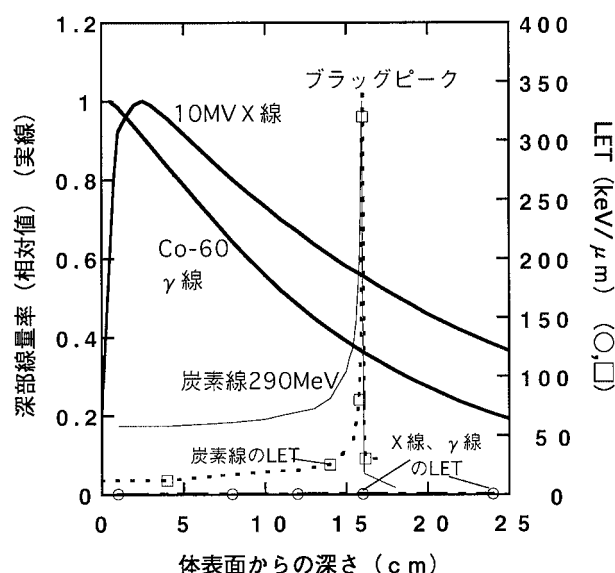


図1  $^{60}\text{Co}$ 線(1.25MeV), 10MVX線および炭素線(290MeV/核子)の相対的体内(水等価)深部線量率曲線(実線)。は炭素線の体内深部でのLETを、はX線および $\gamma$ 線のLETを示す。炭素線の飛程の直前に高線量, 高LETのブラッグピークがある。

はブラッグピークで急激に増大する(図1)。LETの大きな場所では、細胞核DNA鎖や染色体に生成する損傷の数と密度が高くなると考えられる。この高密度の損傷生成が重粒子線特有の生物効果を与える原因になる。

図1のブラッグピーク幅は体深部方向に1cm以内で、限定された領域に高線量を与える。実際の治療対象となる腫瘍の大きさが数cm程度に達すると、このピーク幅では腫瘍をカバーできない。そこで、エネルギーの異なる、すなわち飛程の異なる粒子線を照射し、拡大ブラッグピークとよばれる、幅の広がった高線量域をつくり(図2)、大きな腫瘍を拡大ブラッグピークの中を含めることによって治療する。

## 2) 腫瘍の生物学的性質

放射線によるがん治療を考えると、腫瘍の生物学的性質は重要な因子である。放射線による細胞死はDNA鎖切断や染色体損傷が主な原因であり、それらの損傷を修復する能力によって決まる細胞自身の内在的放射線感受性の大小が治療効果に影響する。放射線損傷に対する修復能は細胞の遺伝子発現と関連していて、最近では2種類のDNA鎖切断修復経路、相同組換え修復系と非同末端結合修復系が働くことがわかってきている<sup>2)</sup>。また、腫瘍は増殖の盛んな組織で、そのため細胞周期の異なる細胞の集団である。さらに、腫瘍の血管は栄養と酸素を腫瘍細胞に供給するが、血管構築は未熟であり、また血管からの酸素は血管周囲の細胞により消費され、血

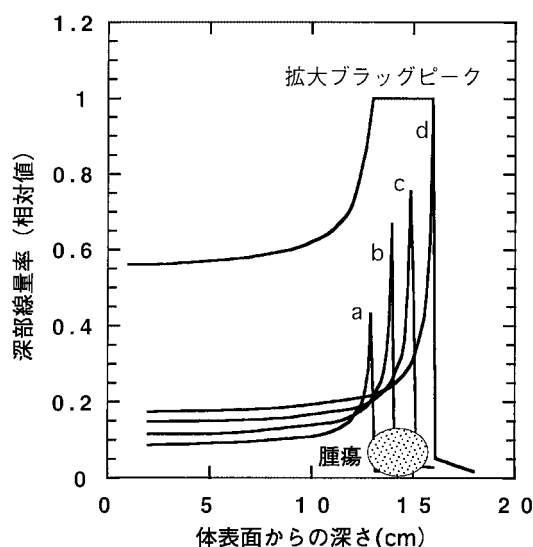


図2 炭素線の拡大ブラッグピーク。腫瘍の深さと大きさに合うように、異なるエネルギーの炭素線によるブラッグピーク(a, b, c, d)を重ね合わせて、拡大ピークを形成する。

管からおよそ70 $\mu$ m以上離れたがん細胞は酸素の供給が不足し、低酸素状態(酸素分圧が3 mmHg以下)になる。

細胞の内在的放射線感受性、細胞周期の時期、低酸素状態などは腫瘍の放射線に対する反応性を決める因子であり、X線、 $\gamma$ 線に対する細胞の抵抗性の原因となっている。

## 3) 重粒子線による細胞死増強

種々のLETをもつ炭素線で照射された、ヒト皮膚由来正常線維芽細胞の*in vitro*線量・生存率曲線を図3に示す<sup>3)</sup>。炭素線では $\gamma$ 線に比べ少ない線量で細胞致死がおこっている。LETが増加すると、細胞の線量当たりの致死率は増加することが分かる。大きなLETでは、密に損傷を作っていることの反映である。細胞生存率を10%に減少させるために必要な線量を比較すると、炭素線(97keV/ $\mu$ m)ではX線の約1/3である。また、生存率曲線の形を比較すると、 $\gamma$ 線では上に凸な肩のある曲線であるが、炭素線では肩はなくなる。このことは $\gamma$ 線と炭素線の致死作用機構の相違を反映している。

X線や $\gamma$ 線による放射線治療では、1日2Gy程度の線量を数週間にわたり連日繰り返し照射する、いわゆる分割照射が行われる。図4の破線(四角印)は種々の線量を2回に分けて照射(二分割照射。例えば、横軸の総線量2Gyは、1回目1Gyと2回目1Gyの線量之和であ

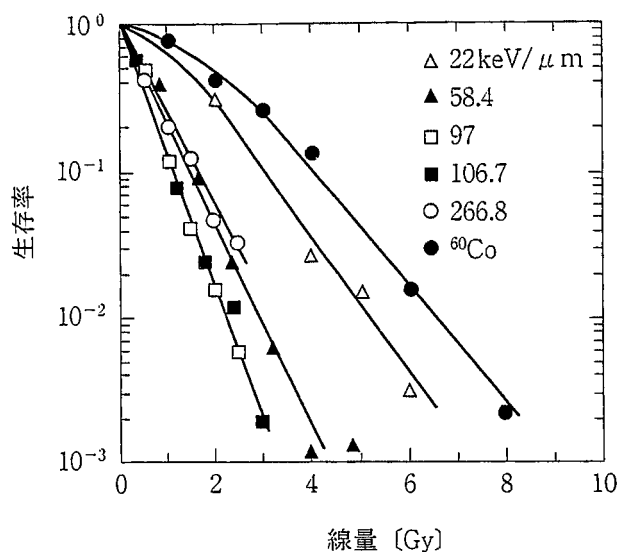


図3 異なる厚みのエネルギー吸収体を用いて得られた5種類のLETの炭素線で照射されたヒト正常線維芽細胞の線量・生存率曲線。LETの増加に従って致死感受性が高くなる。は $^{60}\text{Co}$ 線を示す。

る。照射間隔は24時間。)したときの線量・生存率曲線である。 $\gamma$ 線の二分割照射では、一回照射(図4の実線)に比べて細胞生存率が増加している。これは、二分割照射では、一回照射後のインターバル24時間の間に損傷の一部が修復され、細胞が生き残ったと考えられている。 $\gamma$ 線では、一回全量照射に比べ、分割照射を行うことで細胞へのダメージは少なくなる。しかし炭素線では二分割による生存率の増加はみられず、炭素線でできた損傷は、細胞のもつ修復能では直すことができなかったと考えられる。炭素線による損傷は非修復性であり、これが、上述した生存率曲線の肩がなくなる原因である。

炭素線以外のネオン線、ヘリウム線や中性子線などの高LET放射線でもこのような低修復性損傷の生成が知られている。

#### 4) 重粒子線と $p53$ 遺伝子

$p53$ 遺伝子はがん抑制遺伝子であるが、ヒトがんの約半数は、正常型  $p53$ 遺伝子ではなく、突然変異型  $p53$ 遺伝子であるといわれる。また、 $p53$ 遺伝子は、活性酸素や放射線などでDNAに損傷ができたとき、細胞周期チェックポイント機構を活性化し、損傷の修復にかかわることが知られている。正常型あるいは変異型の  $p53$ 遺伝子発現が細胞のX線感受性にどのような影響を与えるかについては幾つか報告があり、突然変異型  $p53$ の発現が放射線感受性を増加させる(細胞死を起こしやすく

なる)場合<sup>4)</sup>と反対に感受性を低下させる場合<sup>5,8)</sup>、さらに感受性とは無関係な場合<sup>9,10)</sup>がある。

高橋らは  $p53$ 遺伝子型のみが異なるヒト舌扁平上皮癌細胞株(SAS)をもちいて、X線と炭素線での細胞死感受性を検討した<sup>11)</sup>。 $p53$ の表現型が正常なSAS細胞に、コントロールベクターのみ(正常型  $p53$ 発現)および変異型  $p53$ 遺伝子(ドミナントネガティブ効果で変異型が表現形となる)を導入した細胞を用いた。この系を用いてX線に対する致死率を測定したところ、変異型  $p53$ 細胞は、正常型に比べて放射線抵抗性を示した。一方、炭素線(100keV/ $\mu$ m)照射した場合には、X線と比べて正常型  $p53$ 細胞で2.2倍、変異型で2.5倍ほど感受性が増加し、変異型と正常型の細胞間での致死感受性は差がなくなった。このことが他の腫瘍細胞でもおこるのならば、炭素線は  $p53$ 依存的な放射線抵抗性を克服できることになる。

#### 5) 重粒子線とアポトーシス

細胞はDNA損傷の量や質が、細胞にとって過重である場合には  $p53$ 依存的なアポトーシスを誘導し、自発的な細胞死へと導くことが知られている。X線に比べ重粒子線では、リンパ系細胞やがん細胞においてアポトーシス頻度が増加するという報告がある<sup>12,13)</sup>が、重粒子線誘発アポトーシスと  $p53$ status との関係については、まだ不明な点が多い。高橋らは、前述のSAS細胞を用い、正常型  $p53$ 細胞ではX線1Gy照射後のアポトーシス頻度は、正常型で1.5%、変異型では検出できず、炭素線(100keV/ $\mu$ m)1Gyではそれぞれおよそ14%、3%となり、重粒子線照射でアポトーシス頻度の上昇を認めている。

SAS細胞の例では、X線に対する細胞死感受性は  $p53$ 依存性であるが、炭素線には  $p53$ 非依存性であった。X線に対する  $p53$ 依存的な感受性の違いの原因は、 $p53$ 依存的なアポトーシスによる細胞死と修復経路の活性化による細胞生存のバランスによると仮定すれば、重粒子線で  $p53$ 依存性が消失した原因は、重粒子線では修復されにくい損傷が多い(次節参照)ために、正常型  $p53$ 細胞では  $p53$ 依存的な修復の誘導がおこらず、また変異型  $p53$ 細胞では  $p53$ 依存的なアポトーシスに関わりなく細胞死が誘導されるためと、高橋らは考えている。

#### 6) 重粒子線による非修復性損傷の生成

炭素線の作用が  $\gamma$ 線と異なることは、クロマチン切断やDNA二重鎖切断によっても示されている。ヒト胎児

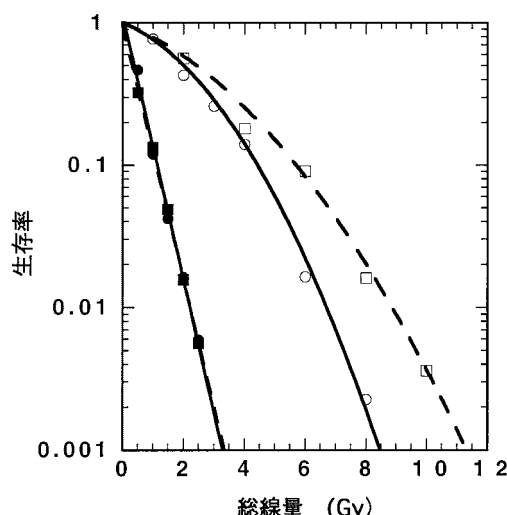


図4  $^{60}\text{Co}$ 線(○)および炭素線(□)の一回照射(実線)および二分割照射(破線)によるヒト線維芽細胞の生存率曲線。二分割照射の照射間隔は24時間。炭素線では二分割照射による細胞生存率の上昇がみられないので、非修復性損傷が作られていることを示す。

細胞において、放射線照射直後のクロマチン切断頻度は、 $\gamma$ 線および炭素線で同じであったが、照射後12時間ほど細胞を培養し細胞の修復能による切断の再結合を行ったところ、再結合されずに残った切断の割合は、 $\gamma$ 線では7%であったが、炭素線（およそ100keV/ $\mu$ m）では約50%であった<sup>14)</sup>。また、ネオンイオン線で照射されたチャイニーズハムスター CHO 細胞の DNA 二重鎖切断のうち、修復不能ものの割合も50%ほどであった<sup>15)</sup>。このように重粒子線によって作られた DNA 鎖切断やクロマチン切断は、 $\gamma$ 線に比べて修復し難く、細胞死を容易に引き起こすと考えられる。

### 7) 重粒子線による突然変異誘発

放射線により細胞に突然変異や形質転換が誘発されるが、放射線治療ではこのような遺伝的影響を可能な限り少なくする努力がなされている。重粒子線により生じた突然変異の誘発率や、突然変異体の DNA 構造分析などの結果は、重粒子線作用の特徴をよく表している。鈴木ら<sup>16)</sup>はヒト胎児細胞の hprt（ヒポキサンチン フォスフォリボシル トランスフェラーゼ）遺伝子座の突然変異（6 チオグアニン耐性を獲得する）を指標にして、炭素線およびネオン線の突然変異誘発の線量効果関係を調べた（図5）。低線量では、炭素線およびネオン線の突然変異誘発頻度は、 $\gamma$ 線によるよりも大きく、また、0.3 Gy 程度以下では、二つの粒子線による突然変異誘発頻度はほぼ等しい。興味深いことは、ネオン線の場合に、炭素線に比べ低い線量で突然変異誘発頻度が飽和し、し

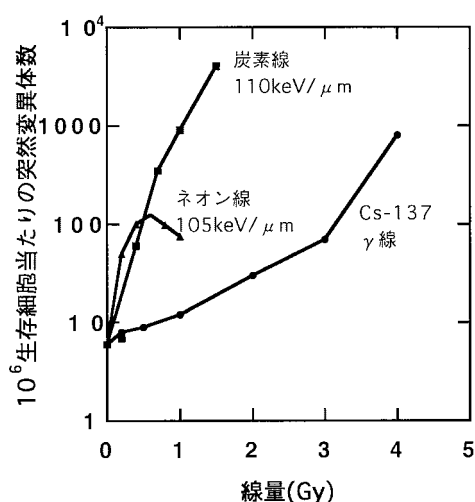


図5 炭素線、ネオン線および<sup>137</sup>Cs $\gamma$ 線によるヒト胎児細胞の hprt 遺伝子突然変異体（6 チオグアニン耐性細胞）誘発の線量効果関係。（文献16の図を改変。）

かも頻度の最大値は小さいことである。正常組織への遺伝的影響を軽減することを考えると、ネオン線は炭素線あるいは $\gamma$ 線よりも望ましいようにみえる。

鈴木らは、突然変異体クローンについて、hprt 遺伝子の9個のエクソン領域のうち8個の領域の欠失を調べた。その結果、 $\gamma$ 線誘発変異体では全領域の欠失、一部領域の欠失および欠失なしの3種類がほぼ同じ割合であった。しかし、炭素線（100keV/ $\mu$ m 付近）誘発変異体では全領域を欠失したクローンが大部分であった。ネオン線では $\gamma$ 線の場合に近く、3つの欠失パターンが混在した。

イオン種による上述の違いが何に起因するのか、現在のところ不明であるが、放射線副作用の防護からみて、適切なイオン種の選択が可能であることを示唆している。

突然変異については上記以外に、種々の重粒子線を用いた Cox<sup>17)</sup>や Thacker<sup>18)</sup>の報告がある。また細胞の悪性形質転換については、Hei<sup>19)</sup>や Yang<sup>20)</sup>らの報告がある。

### 8) 重粒子線と細胞周期、低酸素細胞

X線に対して、細胞周期のM期、G1期にある細胞は致死感受性が高いが、S期後半の細胞は低感受性であり、この感受性の差は10倍以上になる。重粒子線のような高LET放射線照射では、致死感受性に対する細胞周期依存性の程度が小さくなる<sup>21,22)</sup>。またX線は腫瘍内の低酸素細胞には効果が低いが、高LET放射線は、低酸素細胞も常圧酸素細胞と同程度に殺すことができる<sup>23,24)</sup>。重粒子線を用いることによって、X線では生き残るかもしれないS期細胞および低酸素細胞を死に導き、腫瘍全体を制御することが可能となると期待される。

### 9) 重粒子線生物効果のまとめ

炭素線はX線に比べて、線量当たり多くの細胞死を引き起こす。また、炭素線はX線抵抗性の変異型p53細胞の致死に対して効果的にはたらく可能性があり、また、アポトーシスや低修復性損傷を高率に生成するなど、細胞死の機構もX線と異なっている。大西らは、がん細胞のp53遺伝子型をあらかじめ検索することが、放射線治療の方針決定に必要であると提言している。p53遺伝子の表現型が放射線治療の先行指標となりうるかどうか興味深い。また、現在治療に利用されているのは炭素線のみであるが、実験データは重粒子線の種類を適切に選択する必要性を示唆している。

## 2 重粒子線治療

### 1) 重粒子線治療の現状

重粒子線治療は1975年にアメリカ、ローレンスバークレー研究所 (LBL) で開始され1992年まで2,054名の治療 (ヘリウム線とネオン線) が行われたが、物理学研究用加速器を利用していたため、その運転停止とともに治療は終了した。世界初の医用専用加速器 (HIMAC) による炭素線を用いた臨床試験が、放射線医学総合研究所 (放医研) において1994年から開始されている。現在、重粒子線治療が行われているのは、ドイツのダルムシュタット重イオン研究所 (GSI)、日本の放医研および兵庫県立重粒子線医療センターである。兵庫県立重粒子線医療センターでは炭素線と陽子線を用いた臨床試験が2001年から開始された。

LBL のネオン線による治療成績は中性子線治療と同等かそれ以上であり<sup>25)</sup>、期待されたが、腫瘍への投与線量ががん根治線量より低く、また治療ビームが一方向のみであったため、呼吸や体位変換で移動し易い臓器を精度良く照射できなかったことなど問題があった<sup>26)</sup>。これらの経験を踏まえ、放医研では水平・垂直2門照射が可能であり、呼吸同期照射法の開発も行われている。放医研の臨床試験では、炭素線治療の安全性 (または副作用) の確認と、種々の腫瘍に対する局所一次効果を知るために、段階的に線量を増加させ反応をみる第Ⅰ相試験が行われている。さらに、至適投与量がほぼ確定した頭頸部腺癌・肉腫系腫瘍、非小細胞肺癌 (肺野末梢型早期癌)、前立腺癌、骨・軟部腫瘍、肝細胞癌は第Ⅱ相試験に入っている (「重粒子線がん治療臨床試験の実施状況」<sup>27)</sup>)。これらの臨床試験の詳細については「重粒子線がん治療臨床試験報告書」<sup>28)</sup>、「重粒子線臨床試験プロトコル」<sup>29)</sup>、「重粒子線治療ネットワーク会議・評価部会報告」<sup>30)</sup>などを参照されたい。臨床試験の内容について筆者は専門外であり評価する立場にないが、以下に最近の報告の概略をまとめる。

1994年6月から2002年2月までに1,187名が登録され、そのうち治療後半年以上経過した症例 (2001年8月までの登録) は1,042名であり、その治療部位別患者数を表1に示した。

副作用については、照射後3か月以内に正常組織に、強度 (度 (部位によっては外科的処置が必要) 以上) の副作用 (早期反応) があらわれた患者数は、皮膚では1,046人中37人、口腔粘膜168人中16人、肺252人中3人、

表1 放医研における登録患者数  
(治療期間: 1994年6月~2001年8月)  
(文献27より抜粋)

部 位	患 者 数	%
頭頸部	178	17.1
脳	65	6.2
頭蓋底	16	1.5
肺	187	17.9
肝臓	119	11.4
前立腺	144	13.8
子宮	69	6.6
骨・軟部	91	8.7
食道	23	2.2
脾臓 (術前照射)	6	0.6
直腸 (骨盤内再発)	2	0.2
脈絡膜悪性黒色腫	4	0.4
総合	138	13.2
合 計	1,042	100.0

食道192人中2人となっている。照射後3か月以降に度以上の副作用 (遅発反応) があらわれた症例は皮膚1,018人中10人、S状結腸・直腸315人中13人、膀胱・尿道234人中7人であった。食道、S状結腸・直腸、膀胱・尿道の障害は狭窄・潰瘍あるいは穿孔により手術を要したが、これらの副作用は臨床試験の初期に行われた段階的な線量増加により、高線量を照射されたためと考えられている。消化管については線量の制限、照射方法の改善などにより、現在では同様の副作用は認められなくなったと報告されている。

抗腫瘍効果 (局所制御率) が良好なものとして、頭頸部癌のうち鼻・副鼻腔腫瘍進行癌、肝癌、前立腺癌、子宮癌、骨・軟部腫瘍のうち骨肉腫と脊索腫があげられている。切除困難な骨肉腫、脊索腫およびX線治療では難治性と考えられている頭頸部腺癌、メラノーマなどに対する治療効果に期待が高い。脾癌 (術前照射) と直腸癌骨盤内再発の治療も開始されている。

1994年6月から2001年8月までに行われた試験プロトコル別の治療結果のまとめ<sup>27)</sup>によると、頭頸部局所進行癌の第Ⅰ相試験 (照射方法は18回/6週または16回/4週。38名) および第Ⅱ相試験 (16回/4週。134名) で得られた奏功率 (腫瘍が50%以上縮小したものの割合) はそれぞれ73.68%, 52%, 2年局所制御率 (照射野内にがんの再発あるいは再燃のみられないものの割合) は80.71%, 61%, および3年生存率は44%, 42%である。非小細胞肺癌 (病期Ⅲ期) について、肺野型では第Ⅰ相試験 (18回/6週。47名)、肺野末梢型では

短期照射法（9回/3週）を導入した第Ⅰ相（34名）および第Ⅱ相（50名）試験が行われ、奏功率はそれぞれ54%，85%および65%，2年局所制御率は62%，86%および100%，3年生存率は88%，65%および73%であった。肝癌（T2～4 M0 N0）の第Ⅰ相試験（15回/5週または4～12回/1～3週。106名）では奏功率75.72%，2年局所制御率79.83%および3年生存率は50.45%であった。手術非適応の骨・軟部腫瘍第Ⅰ相試験（16回/4週。57名）の成績は奏功率36%，2年局所制御率77%および3年生存率は50%で、現在第Ⅱ相試験が実施されている。前立腺癌（A2～C）第Ⅰ相試験では炭素線とホルモンの併用療法が行われ、3年生存率は94%を超える成績が得られている。

ドイツ GSI では頭蓋底腫瘍の炭素線治療が行われ（1997年12月から1999年7月）、脊索腫（17名）および軟骨肉腫（10名）には20日間で炭素線60GyE（GyEは炭素線の生物効果を考慮したX線等価の線量を表す）、その他の腫瘍（18名）には平均63GyのX線照射の後、炭素線15.18GyEのブースト照射が行われた<sup>31)</sup>。局所一次効果（腫瘍縮小率）でPR（partial tumor remission）が得られた患者の割合は15.5%（7/45）、1年局所制御率は94%と報告されている。

## 2) 課題と将来展望

重粒子線治療では、線量分布のシャープさと生物効果の大きさから、特に体深部癌に対する治療効果が期待されているため、照射位置・容積や腫瘍の種類に応じた照射の時間的線量配分（分割照射回数、線量）の決定が必要である。CT、PETなどをを用いた腫瘍位置、腫瘍体積、病期などの確定および高精度のビーム集中技術などが求められ、開発が行われている。また、実際に照射された位置、容積などの検証も重要であるが、通常のX線では難しい。しかし、炭素線照射を受けた組織ではポジトロン放出核種<sup>11</sup>Cが生成するため、その核崩壊に伴う消滅γ線をPETで検出すると、炭素線の飛程終端を推定でき、従って炭素線の照射野および線量分布を知ることが可能と考えられている。この自己放射化反応を利用した技術開発が進められている。

炭素線の臨床的抗腫瘍効果については、現在進行中の治療試験の結果を待たなければならないが、X線抵抗性癌に対して期待を抱かせる治療結果が得られているようである。しかし、治療に直接関連した重粒子線の生物効果についての知識はまだ充分ではない。腫瘍組織型ある

いは正常組織の種類が異なるときに、重粒子線の線量・効果関係あるいは照射容積・効果関係がどれだけ異なるかは、まだ不明な点が多い。現在進行中の第Ⅰ相および第Ⅱ相試験を通じて、各腫瘍型、照射法ごとに正常組織耐容線量および腫瘍根治線量などが臨床的に決められるであろうが、一方では動物を用いた基礎実験によるデータの収集も必要であろう。また、X線、γ線照射によって腫瘍の転移が促進される場合が報告されているが、重粒子線ではどうか。また、細胞レベルの研究では、X線に対する感受性と重粒子線に対する感受性は異なるという報告もある。

放射線治療全体の課題でもあるが、個別の腫瘍の重粒子線感受性を予測する方法の確立も必要である。*p53* statusの違いや細胞増殖因子・受容体の発現量の違いなどが感受性予測に有効かもしれない。種々の予測因子に対する基礎的研究の進展と前臨床的検討が待たれる。

## おわりに

重粒子線は、X線、γ線あるいは陽子線等の欠点を補う生物学的作用機構を示すため、癌治療に有効なツールとなる可能性がある。X線治療には抵抗性、難治性の腫瘍であっても、重粒子線によって制御できるかもしれないという大きな期待がある。深部癌に対して治療効果比の高い治療を行うためには、高エネルギー粒子線の利用および炭素線以外のネオン、アルゴン、シリコンなど他の粒子が必要かもしれない。粒子の種類が異なると、突然変異誘発効果でみられたように、生物効果が異なることがある。腫瘍の制御に適し、かつ正常組織への副作用の少ない粒子を選ぶことも可能となるかもしれない。放射線治療は、正常組織・臓器の形態と機能の温存に優れた方法で、QOLの改善に適すると考えられているが、重粒子線治療はより高いQOLを与えうると期待されている。

分子レベルから動物個体までを対象とする重粒子線の生物影響研究は、癌治療以外にも、宇宙医学の分野でも重要な情報を提供できるであろう。重粒子線の利用には大型加速器の建設・運転に伴う大きな人的、資金的投資が必要であるが、それに見合う成果が得られることを期待している。

## 文 献

- 1) 海老原敏：頭頸部悪性腫瘍．重粒子線がん治療臨床試行報告書（放射線医学総合研究所重粒子治療センター），改訂1版，千葉，1998 pp 3 17
- 2) 内海 博：古典的放射線生物学を分子レベルで何処まで語れるか？ - 電離放射線の生物影響とDNA 2重鎖切断の修復機構．放射線生物研究 ,35 : 268 283 ,2000
- 3) Maezawa, H.: Sensitivity of normal human skin fibroblasts after carbon ion irradiation. RIKEN Accelerator Prog. Rep., 28 : 116 ,1995
- 4) Biard, D.S.F., Martin, M., Rhun, Y. I., Duthu, A., *et al.* : Concomitant *p53* gene mutation and increased radiosensitivity in rat lung embryo epithelial cells during neoplastic development. Cancer Research ,54 : 3361 3364 ,1994
- 5) Lee, J. and Bernstein, A. : *p53* mutations increase resistance to ionizing radiation. Proceedings of the National Academy of Sciences, USA ,90 : 5742 5746 , 1993
- 6) Pardo, F. S., Su, M., Borek, C., Preffer, F., *et al.* : Transfection of rat embryo cells with mutant *p53* increases the intrinsic radiation resistance. Radiation Research ,140 : 180 185 ,1994
- 7) Peacock, J. W., Chung, S., Bristow, R.G., Hill, R.P., *et al.* : The *p53*-mediated G1 checkpoint is retained in tumorigenic rat embryo fibroblast clones transformed by the human papillomavirus type 16 E7 gene and EJ-ras. Molecular Cellular Biology ,15 : 1446 1454 ,1995
- 8) Tsuboi, K., Tsuchida, Y., Nose, T. and Ando, K. : Cytotoxic effect of accelerated carbon beams on glioblastoma cell line with *p53* mutation : clonogenic survival and cell-cycle analysis. Int. J. Radiat. Biol., 74 : 71 79 ,1998
- 9) Brachman, D. G., Beckett, M., Graves, D., Haraf, D., *et al.* : *p53* mutation does not correlate with radiosensitivity in 24 head and neck cancer cell lines. Cancer Research , 53 : 3667 3669 ,1993
- 10) Slichenmyer, W. J., Nelson, W. G., Slebos, R. J. and Kastan, M. B. : Loss of a *p53*-associated G1 checkpoint does not decrease cell survival following DNA damage. Cancer Research ,53 : 4164 4168 ,1993
- 11) Takahashi, A., Ohnishi, K., Ota, I., Asakawa, I., *et al.* : *p53*-dependent thermal enhancement of cellular sensitivity in human squamous cell carcinomas in relation to LET. Int. J. Radiat. Biol., 77 : 1043 1051 ,2001
- 12) 王冰， 大山ハルミ， 江口清美， 古澤佳也 他：リンパ腫細胞の重粒子線誘発アポトーシスの機構に関する研究．放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書 ,118 120 ,2002
- 13) 長谷川正俊，三橋紀夫，野島久美恵，今井礼子 他：重粒子線とX線によって誘導される *p53*依存性および *p53*非依存性アポトーシスの実験的検討．放射線医学総合研究所重粒子線がん治療装置等共同利用研究報告書 ,143 145 ,2002
- 14) Suzuki, M., Watanabe, M., Kanai, T., Kase, Y., *et al.* : LET dependence of cell death, mutation induction and chromatin damage in human cells irradiated with accelerated carbon ions. Adv. Space Research ,18 : 127 136 ,1996
- 15) Taucher-Scholz, G., Heilmann, J., Schneider, M. and Kraft, G. : Detection of heavy-ion-induced DNA double-strand breaks using static-field gel electrophoresis. Radiat. Environ. Biophys., 34 : 101 106 ,1995
- 16) 鈴木雅雄：炭素およびネオンイオンビームによって誘発された細胞死と突然変異．RADIOISOTOPES , 44 : 818 828 ,1995
- 17) Cox, R., Thacker, J., Goodhead, D. T. and Munson, R. J. : Mutation and inactivation of mammalian cells by various ionizing radiations. Nature 267 : 425 427 , 1977
- 18) Thacker, J., Stretch, A. and Stephens, M. A. : Mutation and inactivation of cultured mammalian cells exposed to beams of accelerated heavy ions. II. Chinese hamster cells. Int. J. Radiat. Biol., 36 : 137 148 , 1979
- 19) Hei, T. K., Komatsu, K., Hall, E. J. and Zaider, M. : Oncogenic transformation by heavy charged particles of defined LET. Carcinogenesis 9 : 747 750 ,1988
- 20) Yang, T. C., Craise, L. M., Mei, M. and Tobias, C. A. : Neoplastic cell transformation by heavy charged particles. Radiat. Res., 104 : S177-S187 ,1985
- 21) Gragg, R. L., Humphrey, R. M. and Thomas, H. T. : The response of Chinese hamster ovary cells to fast neutron radiotherapy beams. I. Variations in relative

- biologic effectiveness with position in the cell cycle. Radiation Research ,76 : 283 291 ,1978
- 22 ) Raju, M. R., Carpenter, S. G., Tokita, N. and Howard, J. : Effect of neon ions on synchronized Chinese hamster cells. Int. J. Radiat. Biol., 48 : 271 276 ,1985
- 23 ) Barendsen, G. W., Koot, C. J., Van Kersen, G. R., Bewley, D. K., *et al.* : The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET. Int. J. Radiat. Biol., 10 : 317 327 ,1966
- 24 ) Furusawa, Y., Fukutsu, K., Aoki, M., Itsukaichi, H., *et al.* : Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated  $^3\text{He}$ -,  $^{12}\text{C}$ - and  $^{20}\text{Ne}$ -ion beams. Radiation Research ,154 : 485 496 , 2000
- 25 ) Linstadt, D. E., Castro, J. R. and Phillips, T. L. : Neon ion radiotherapy : results of the phase I/II clinical trial. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 20 : 761 769 ,1991
- 26 ) 辻井博彦 : 重粒子線治療の現状と展望 .新医療 23 : 73 77 ,1996
- 27 ) 辻井博彦 : 重粒子線がん治療臨床試験の実施状況 .放射線医学総合研究所ウェブホームページ 2002
- 28 ) 放射線医学総合研究所重粒子治療センター : 重粒子線がん治療臨床試行報告書 - 1 .改訂1版 ,千葉 ,1998
- 29 ) 重粒子線治療ネットワーク会議 : 重粒子線臨床試験プロトコール 第5集 .放射線医学総合研究所 ,千葉 2000
- 30 ) 重粒子線治療ネットワーク会議評価部会 : 第15回ネットワーク会議・評価部会報告 .放射線医学総合研究所ウェブホームページ 2002
- 31 ) Debus, J., Haberer, T., Schulz-Ertner, D., Jakel, O., *et al.* : Bestrahlung von Schadelbasistumoren mit Kohlenstoffionen bei der GSI : Erste klinische Ergebnisse und zukünftige Perspektiven. Strahlenther. Onkol., 176 : 211 216 ,2000



## *Biological effects of heavy-ion beams and it's application for radiotherapy*

*Hiroshi Maezawa*

*Major in Radiologic Science, School of Health Sciences, The University of Tokushima, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Physical and biological properties of heavy-ion beams are unique as compared with that of x-and gamma-rays. Depth-dose distribution in a patient body exposed to heavy-ion beams shows a Bragg peak which is a region of high LET (linear energy transfer). Preclinical radiobiological studies for heavy-ion radiotherapy have solved some biological questions. Radiosensitivity of cells increased with increasing LET of heavy-ion beams. The maximal efficiency of inactivation and mutation of mammalian cells by ion beams were obtained at LET around 100 keV/micrometer. The radiosensitivity of wild-type cells against X-rays may be higher than that of mutant *p53* cells. However, *p53* independent cell killing observed for carbon-ion beams. There is a possibility that heavy-ion beams are able to overcome the resistivity of cells caused by mutation of *p53* gene, hypoxic conditions, cell cycle conditions and repairability. Mutation frequency of cells depends on the kind of heavy-ion beams. Therefore heavy-ions should be selected to be confirmed the low frequency of radiation injury and the high tumor control rate. Clinical trials were started using carbon-ion beams in June 1994 at the National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan. The patients of 1,042 had been treated by August 2001. Optimum dose was estimated through Phase I/II trials for bone/soft tissue tumors, head and neck tumors, non-small cell lung cancer, liver cancer, etc.

Key words : heavy ion beams, cell inactivation, *p53* gene, apoptosis, radiotherapy,